

【資料】

岡山県におけるカルバペネム耐性腸内細菌目細菌病原体サーベイランス
Regional Surveillance of carbapenem-resistant Enterobacterales Pathogen in Okayama Prefecture

河合央博, 池田和美, 梶原知博 (細菌科)

KAWAI Hisahiro, IKEDA Kazumi, KAJIHARA Tomohiro (Bacteriology Section)

要 旨

2017年10月から2023年12月の間に岡山県内（岡山市を除く）で発生したカルバペネム耐性腸内細菌目細菌（carbapenem-resistant enterobacterales；以下「CRE」という。）感染症について、患者由来株43株を収集し、遺伝子解析等、詳細な解析を行った。このうちカルバペネマーゼを産生する腸内細菌目細菌（carbapenemase-producing enterobacterales；以下「CPE」という。）は7株（16.3%）認められ、その内訳は、IMP型4株（全てIMP-1）、NDM型2株（NDM-1及びNDM-7）及びOXA-48型1株（OXA-232/833）であった。海外渡航歴がない患者からの海外CPE（NDM型及びOXA-48型）の検出は、これらが既に市中に拡散していることを示唆しており、今後も動向を監視する必要があると考えられた。また、カルバペネマーゼを産生しないCREであっても基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（ESBL）遺伝子又はプラスミド性AmpC型 β -ラクタマーゼ遺伝子を保有する株の中には、CPEと同程度の多剤耐性傾向を示す株が認められたことから、これら β -ラクタマーゼ遺伝子保有株についても注視する必要があると考えられた。

[キーワード: 薬剤耐性菌, カルバペネム耐性腸内細菌目細菌, カルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌, β -ラクタマーゼ]

[Key words : antimicrobial resistant bacteria, carbapenem-resistant enterobacterales, carbapenemase-producing enterobacterales, β -lactamase]

1 はじめに

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（carbapenem-resistant enterobacterales；以下「CRE」という。）感染症は、メロペネム等のカルバペネム系薬剤及び広域 β -ラクタム剤に対して耐性を示す腸内細菌目細菌による感染症で、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（平成十年法律第百十四号）に基づく5類全数把握対象疾患である。主に感染防御機能の低下した患者や外科手術後の患者、抗菌薬を長期にわたって使用している患者等が感染することで、肺炎等の呼吸器感染症、尿路感染症、手術部位や外傷部位の感染症その他多様な感染症を引き起こす。

近年、CRE感染症が世界的に増加し、問題となっている。原因となるCREは、 β -ラクタマーゼであるカルバペネマーゼを産生するタイプ（carbapenemase-producing enterobacterales；以下「CPE」という。）と、産生しないタイプ（以下「non-CPE」という。）の2種類に大別される。CPEのカルバペネマーゼ遺伝子はプラスミド上に存在することが多く、接合等により同一菌種はもとより、他菌種にも伝達され、しばしば院内感染の原因となっている。また、CPEのプラスミド上には他の

抗菌薬への耐性遺伝子が存在することも多く、伝達された細菌が多剤耐性を獲得することも問題である。そのため、CRE対策にはCPEとnon-CPEの鑑別が重要であるが、カルバペネマーゼ遺伝子の検出によるCPEの同定を実施している医療機関は少ない。そのため、地方衛生研究所等では、厚生労働省健康局結核感染症課長通知「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症等に係る試験検査の実施について」（平成29年3月28日付 健感発0328第4号）に基づき、CRE感染症の患者から分離されたCRE菌株について、カルバペネマーゼ遺伝子等の検査を実施している。

今回我々は、2014年9月から2023年12月までの間の岡山市を除く岡山県内（以下「県内」という。）におけるCRE感染症患者の発生状況と、2017年10月から2023年12月の間に県内で分離されたCRE感染症患者由来株を対象に実施したカルバペネマーゼ遺伝子等の検査結果について報告する。また、カルバペネマーゼ遺伝子のバリエーション型のほか、他の β -ラクタマーゼとして基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（以下「ESBL」という。）遺伝子及びAmpC型 β -ラクタマーゼ（以下「AmpC」という。）遺伝子の検出並びに薬剤感受性試験を実施し

たので、それらの結果も併せて報告する。

2 材料及び方法

2.1 CRE感染症の発生状況調査

2014年9月から2023年12月までの間に県内でCRE感染症として届出があった患者について、感染症サーベイランスシステム（以下「NESID」という。）の登録情報を基に、年齢（年代）、性別、診断名、検出検体及び分離菌種の情報を集計した。

2.2 CRE菌株の検査

2.2.1 対象及び菌株

2017年10月から2023年12月までの間に県内で分離されたCRE感染症患者由来株のうち、当センターに搬入されたCRE菌株43株を対象とした。

2.2.2 方法

2.2.2.1 菌種同定

搬入された菌株は、IDテスト・EB-20（島津ダイアグノスティクス；旧IDテスト・EB-20「ニッスイ」（日本製薬））を用いて菌種を同定し、NESIDに登録された菌種と相違ないことを確認した。

2.2.2.2 β -ラクタマーゼ遺伝子の検出

国立感染症研究所 病原体検出マニュアル 薬剤耐性菌 Ver.1.1（平成28年12月改訂版；以下「病原体検出マニュアル」という。）に従い、IMP型、NDM型、KPC型及びOXA-48型の4種のカルバペネマーゼ遺伝子について、PCR法による遺伝子検出を行った。また、Leらの方法¹⁾により、TEM型、SHV型、CTX-M-1group、CTX-M-2group、CTX-M-8/25group及びCTX-M-9groupの6種のESBL遺伝子、さらにPérez-Pérezらの方法²⁾により、MOX型、CIT型、DHA型、EBC型、FOX型及びACC型の6種のAmpC遺伝子についても、PCR法による遺伝子検出を行った。

2.2.2.3 阻害剤を用いた β -ラクタマーゼ産生性の確認

KPC型カルバペネマーゼ阻害剤であるボロン酸を用いた β -ラクタマーゼ産生性の確認は、病原体検出マニュアル Ver.1.1に従って行った。IMP型及びNDM型等のメタロ- β -ラクタマーゼ阻害剤であるメルカプト酢酸ナトリウム（以下「SMA」という。）を用いた β -ラクタマーゼ産生性の確認については、2020年6月までの収集株は病原体検出マニュアル Ver.1.1、2020年7月以降の収集株は病原体検出マニュアル Ver. 2.0（令和2年6月改訂版）にそれぞれ従って行った。

2.2.2.4 カルバペネマーゼ産生性の確認

国立感染症研究所で開催された「平成29年度薬剤耐性菌の検査に関する研修」の研修資料「modified Carbapenem Inactivation Method (mCIM)」に準拠し、modified Carbapenem Inactivation Method（以下「mCIM」という。）によりカルバペネマーゼ産生性の確認を行った。メロペネム感性指標株及び陰性対照株として、当センター所有メロペネム感性*Escherichia coli*株、陽性対照株として、当センター所有IMP型（IMP-6）CPEの*Klebsiella pneumoniae*株をそれぞれ用い、検査方法及び判定は研修資料に従った。

2.2.2.5 シークエンスによるカルバペネマーゼ遺伝子のバリエーション型別

2.2.2.2により、カルバペネマーゼ遺伝子を検出した菌株については、病原体検出マニュアル Ver.2.0に従い、シークエンス解析によるバリエーション型別を行った。

2.2.2.6 薬剤感受性試験

薬剤感受性試験は、アンピシリン（ABPC）、セファゾリン（CEZ）、セフメタゾール（CMZ）、セフォタキシム（CTX）、セフェピム（CFPM）、ホスホマイシン（FOM）、カナマイシン（KM）、チゲサイクリン（TGC）、テトラサイクリン（TC）、クロラムフェニコール（CP）、シプロフロキサシン（CPFX）、レボフロキサシン（LVFX）及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤（ST）の13種類の薬剤について、センシディスク（日本ベクトン・ディッキンソン）又はKBディスク（栄研化学）を用いたディスク拡散法を実施した。結果は、使用したディスクの添付文書に示す判定基準と照合し、感性（S）、中間（I）、耐性（R）と判定した。

3 結果及び考察

3.1 CRE感染症の発生状況

2014年9月から2023年12月までの間のCRE感染症患者の県内の届出数は、132件であった。その推移をみると、2018年までは多い年でも10件であったが、2019年以降は毎年15件を超え、最も多かったのは2021年の23件であった（図1）。年齢（年代）では、50代以上が120例と全体の90.9%を占め、また、性別では、男性77件（58.3%）、女性55件（41.7%）であった（表1）。診断名（患者の重複あり）では、尿路感染症（31.1%）が最も多く、次いで肺炎（18.9%）、敗血症（14.0%）の順となった（図2）。検出検体は、尿45件（34.1%）が最も多く、次いで喀痰29件（22.0%）、血液24件（18.2%）、膿13件（9.8%）の順となり（図3）、分離菌種は、*Klebsiella aerogenes*

が48件 (36.4%) と最も多く、次いで *Enterobacter cloacae* 27件 (20.5%), *K. pneumoniae* 23件 (17.4%), *E. coli* 12件 (9.1%) の順となった (図4)。

3.2 CRE 菌株の検査

収集したCRE菌株43株の患者情報、菌種及び各種検査結果を表2に示す。CRE菌株43株は、CPEは7株 (16.3%) (菌株No.1~7), non-CPEは36株 (83.7%) (菌株No.8~43) に分類された。CPEでは、菌種が *K. pneumoniae* が7株中6株と最も多く、残り1株は *E. cloacae* であった。保有するカルバペネマーゼ遺伝子は、IMP型が4株 (バリエントは全てIMP-1), NDM型が2株 (バリエントはNDM-1及びNDM-7) 及びOXA-48型が1株 (バリエントはOXA-232/833) であった。これらの株は全てmCIMの結果が陽性となり、カルバペマーゼ産生が認められた。さらに、IMP型及びNDM型の株は、SMAを用いたβ-ラクタマーゼ産生性の確認試験で陽性となり、遺伝子検査の結果とも矛盾しなかった。また、CPEのうちESBL遺伝子を併せて保有する株が菌株No.5を除く6株 (85.7%) で認められ (うち2株は、複数のESBL遺伝子を保有), その遺伝子型の内訳は、SHV型

が6株、CTX-M-1familyが2株、TEM型が1株であった。AmpC遺伝子を保有する株は認められなかった。

一方、non-CPEでは、菌種は *K. aerogenes* が19株と最も多く、次いで、*E. coli* が4株、*K. pneumoniae* が3株と続いた。β-ラクタマーゼ遺伝子の保有状況は、ESBL遺伝子が7株 (19.4%) (菌株No.9, 10, 12~15及び27) で認められ (うち5株は、複数のESBL遺伝子を保有), その遺伝子型の内訳は、TEM型が4株、SHV型、CTX-M-1family及びCTX-M-9familyが各3株、CTX-M-2familyが1株であった。AmpC遺伝子は4株 (11.1%) (菌株No.11, 24, 34及び35) で認められ、その遺伝子型の内訳は、EBC型が3株、及びCIT型が1株であった。また、ボロン酸を用いたβ-ラクタマーゼ産生性の確認試験で1株 (菌株No.8) が陽性となった。

薬剤感受性試験では、耐性又は中間と判定された薬剤数は、CPEは平均8剤 (最小: 5剤, 最大: 13剤), non-CPEは平均5剤 (最小: 3剤, 最大: 11剤) であった。また、CRE感染症に有効とされるTGCに対し、CPEの菌株No.5が耐性と判定され、non-CPEでも中間と判定された株が8株認められた。

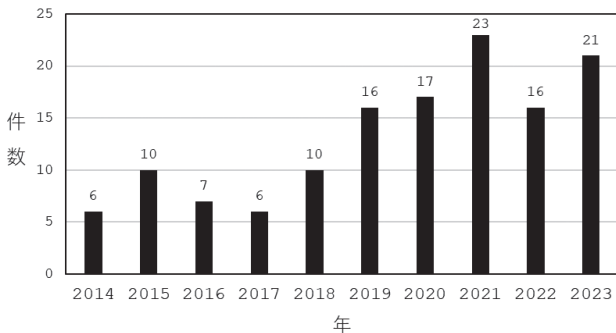


図1 県内におけるCRE感染症届出状況 (年別)

表1 県内におけるCRE感染症の届出状況 (性別・年代別)

年代	男性	女性	計
10歳未満	1	1	2
10代	0	0	0
20代	0	2	2
30代	0	1	1
40代	1	6	7
50代	10	3	13
60代	14	9	23
70代	32	18	50
80代	16	13	29
90代	3	2	5
計	77	55	132

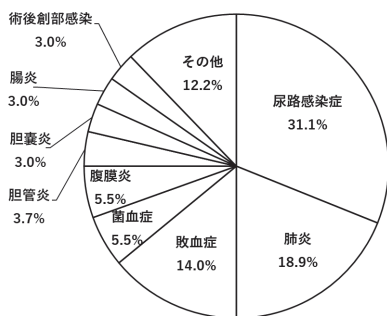


図2 県内におけるCRE感染症届出状況 (診断名別 *重複あり)

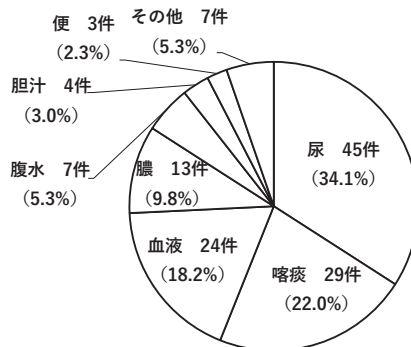


図3 県内におけるCRE感染症届出状況 (検出検体別)

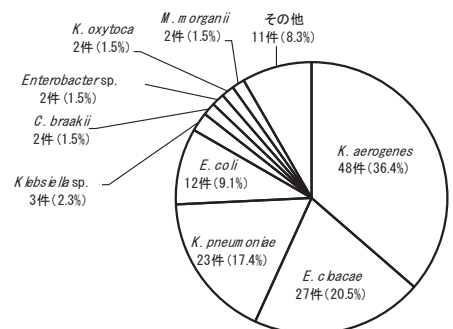


図4 県内におけるCRE感染症届出状況 (年別)

表2 収集CRE株の検査結果等

菌株 No.	患者情報			菌種	検査結果																				
	年代	性別	海外渡航歴		β-ラクタマーゼ遺伝子			阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生性		カルバペネマーゼ産生性	薬剤感受性													R又はと判定された薬剤数	
					カルバペネマーゼ遺伝子(バリエーション)	ESBL遺伝子	AmpC遺伝子	SMA	ポロン酸	mCIM	ABPC	CEZ	CMZ	CTX	CFPM	FOM	KM	TGC	TC	CP	CPFX	LVFX	ST		
CPE	1	70代	男	なし	<i>K. pneumoniae</i>	IMP型 (IMP-1)	SHV型	—	陽性	陰性	陽性	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	R	R	S	7
	2	60代	女	なし	<i>K. pneumoniae</i>	IMP型 (IMP-1)	SHV型	—	陽性	陰性	陽性	R	R	R	I	S	S	I	S	S	S	I	S	S	6
	3	70代	男	なし	<i>K. pneumoniae</i>	IMP型 (IMP-1)	SHV型	—	陽性	陰性	陽性	R	R	R	R	S	S	I	S	S	S	S	S	S	5
	4	70代	男	なし	<i>K. pneumoniae</i>	IMP型 (IMP-1)	SHV型	—	陽性	陰性	陽性	R	R	R	R	I	S	R	S	S	S	R	S	S	7
	5	60代	女	なし	<i>E. cloacae</i>	NDM型 (NDM-1)	—	—	陽性	陰性	陽性	R	R	R	R	I	R	R	R	R	R	R	R	R	13
	6	70代	女	なし	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48型 (OXA-232/833)	SHV型、CTX-M-1family	—	陰性	陰性	陽性	R	R	I	R	R	R	R	S	S	S	R	R	R	10
	7	60代	男	あり	<i>K. pneumoniae</i>	NDM型 (NDM-7)	TEM型、SHV型、CTX-M-1family	—	陽性	陰性	陽性	R	R	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	S	10
non-CPE	8	40代	男	なし	<i>Enterobacter sp.</i>	—	—	—	陰性	陽性	陰性	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	5	
	9	40代	女	なし	<i>C. koseri</i>	—	TEM型、CTX-M-2family	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	7
	10	60代	女	なし	<i>K. pneumoniae</i>	—	TEM型、SHV型、CTX-M-1family	—	陰性	陰性	陰性	R	R	I	R	R	I	I	S	S	S	R	S	R	9
	11	70代	女	なし	<i>E. coli</i>	—	—	CIT型	陰性	陰性	陰性	R	R	R	R	I	S	S	S	S	S	R	R	S	7
	12	60代	男	なし	<i>E. coli</i>	—	TEM型、CTX-M-1family	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	R	R	S	R	S	R	R	R	R	R	11
	13	70代	男	なし	<i>K. pneumoniae</i>	—	TEM型、SHV型、CTX-M-1family	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	R	R	S	S	I	I	I	R	I	R	11
	14	60代	男	なし	<i>K. pneumoniae</i>	—	SHV型、CTX-M-9family	—	陰性	陰性	陰性	R	R	I	R	R	I	S	S	R	S	R	S	R	9
	15	70代	女	なし	<i>E. coli</i>	—	CTX-M-9family	—	陰性	陰性	陰性	R	R	S	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	6
	16	50代	男	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	I	S	I	S	S	S	S	S	5
	17	60代	男	なし	<i>E. cloacae</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	4
	18	70代	女	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	3
	19	70代	女	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	I	R	R	S	S	I	S	I	S	S	S	S	S	5
	20	50代	男	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	S	R	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	3
	21	60代	男	なし	<i>E. cloacae</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	4
	22	80代	女	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	I	S	S	S	S	I	S	S	5
	23	80代	女	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	4
	24	80代	男	なし	<i>E. sakazakii</i>	—	—	EBC型	陰性	陰性	陰性	I	R	R	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	4
	25	80代	女	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	I	S	I	S	S	S	S	S	5
	26	70代	男	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	R	I	S	S	I	R	R	R	S	R	10
	27	70代	女	なし	<i>E. coli</i>	—	CTX-M-9family	—	陰性	陰性	陰性	R	R	S	R	R	S	S	S	R	S	R	R	R	8
	28	60代	男	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	4
	29	50代	男	なし	<i>Enterobacter sp.</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	I	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	3
	30	80代	女	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	4
	31	70代	男	なし	<i>E. cloacae</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	R	S	I	S	S	S	S	S	5
	32	80代	男	なし	<i>E. cloacae</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	I	S	I	S	S	S	S	S	5
	33	70代	男	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	3
	34	60代	女	なし	<i>E. cloacae</i>	—	—	EBC型	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	I	S	I	S	S	S	S	S	5
	35	10歳未満	女	なし	<i>E. asburiae</i>	—	—	EBC型	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	R	S	S	S	S	I	S	S	5
	36	70代	男	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	4
	37	70代	男	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	R	S	I	S	S	S	S	S	S	S	5
	38	50代	男	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	4
	39	60代	男	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	4
	40	10歳未満	男	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	4
	41	80代	女	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	4
	42	70代	男	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	R	S	I	S	S	S	S	I	S	S	6
	43	80代	男	なし	<i>K. aerogenes</i>	—	—	—	陰性	陰性	陰性	R	R	R	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	4

4 考察

近年、県内におけるCRE感染症の発生件数が増加しており、2019年以降は毎年15件を超えて推移している。患者は50歳以上が大部分(90.9%)を占め、男性の割合(58.3%)の方が若干高かった。その他、診断名では尿路感染症、検出検体では尿、分離菌種では*K. aerogenes*がそれぞれ最も多く、県内においても2021年の全国での発生状況³⁾と同様の傾向であった。CPEは、県内で収集したCRE菌株の16.3%を占め、全国(2021年)の15.1%³⁾とほぼ同程度の割合であった。カルバペネマーゼ遺伝子は、IMP型が最も多く検出され、そのバリエーションは全てIMP-1であった。IMP型は日本で最も多く分離され、そのバリエーションは主にIMP-1とIMP-6で、IMP-1は多くの地域で検出されるのに対し、IMP-6は西日本地域に偏って検出されている⁴⁾。しかし、今回の調査ではIMP-6は検出されず、その要因は不明であった。IMP型の他には、海外型カルバペネマーゼ遺伝子であるNDM型及びOXA-48型を保有するCPEが検出された。菌株No.7(NDM-7)の患者は海外渡航歴がある症例であったが、菌株No.5(NDM-1)及び菌株No.6(OXA-232/833)の患者には渡航歴がなかった。また、県内における同様の事例として、2022年にはGotohらにより、渡航歴のない患者からNDM型(NDM-1)が検出されたことが報告されている⁵⁾。さらに、全国的にみても、海外型CPEは、以前はメディカルツーリズム等により海外で入院歴がある患者等から検出されることが多かったが、近年は渡航歴のない患者からの海外型CPEの検出数が増加している⁴⁾。これらの事実と今回得られた結果を勘案すると、県内には既に海外型CPEが拡散している可能性が高いと考えられた。また、今回検出された海外型のNDM型及びOXA-48型CPEは、薬剤耐性試験においても、耐性又は中間と判定された薬剤数が平均11剤(最大13剤)と、国内型CPEであるIMP型(平均6剤, 最大7剤)よりも多く、多剤耐性傾向が認められた。このことから、特に海外型CPEについては、県内における検出状況や動向を監視する必要があると考えられた。

その他、CPE及びnon-CPEともに、ESBL遺伝子を保有する株が認められた。汎用されているセファロスポリン系抗菌薬やフルオロキノロン系抗菌薬に耐性を示すESBL産生菌は、年々増加傾向にある⁶⁾。今回検出されたESBL遺伝子保有株の多くがセファロスポリン系抗菌薬及びフルオロキノロン系抗菌薬に耐性傾向が認められ、特にCPEでは、菌株No.5の1株を除く6株がESBL

遺伝子を保有していた。また、non-CPEでは、ESBL遺伝子保有株と非保有株で耐性又は中間と判定された薬剤数を比較したところ、保有株は平均で9剤(最小:6剤, 最大:11剤)、非保有株は平均5剤(最小3剤, 最大10剤)と、保有株の方が多剤耐性の傾向を示した。これは、CPEの平均8剤(最小:6剤, 最大:13剤)とほぼ同等であり、ESBL遺伝子保有株はnon-CPEであっても動向を把握する必要があると考えられた。

さらに、non-CPEではAmpC遺伝子保有株も認められた。AmpC遺伝子には、染色体性とプラスミド性がある。染色体性AmpC遺伝子は、*Klebsiella* sp., *Salmonella* sp., *Citrobacter freundii*以外の*Citrobacter* sp., 及び*Proteus mirabilis*を除くほとんどのグラム陰性桿菌の染色体上に存在することが知られる⁷⁾。一方、プラスミド性AmpC遺伝子は、*K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *P. mirabilis*, *E. coli*等の菌種が獲得する場合があります⁸⁾、基本的に第3世代以下のセファロスポリン系抗菌薬に非感受性を示し、CIT型が最も広く分布しているとされる^{7), 8)}。今回検出された4株のAmpC遺伝子保有株のうち、CIT型の菌株No.11については、*E. coli*であること、また第3世代セファロスポリン系抗菌薬のCTXに耐性を示したことから、プラスミド性AmpC遺伝子保有株と考えられた。また、薬剤感受性試験では、4株のAmpC遺伝子保有株のうちで最も多い7剤が耐性又は中間と判定され、これはCPEやESBL遺伝子保有株の結果と同程度であった。ESBL又はAmpC産生non-CPEのカルバペネム耐性は、これらのβ-ラクタマーゼの産生量の増加や、外膜蛋白(ポリン)の変化による薬剤の膜透過性低下によるとされ⁹⁾、CPEのカルバペネマーゼ産生とは異なる機序である。しかし、β-ラクタマーゼ遺伝子がプラスミド上に存在する場合、菌種を超えて伝達され^{7), 10)}、拡散する危険性がある。そのため、ESBL遺伝子及びプラスミド性AmpC遺伝子保有株については、non-CPEであってもCPEと同様に動向を注視する必要があると考えられた。

また、non-CPEでは、ポロン酸を用いたβ-ラクタマーゼ産生性の確認試験で陽性となった株が1株(菌株No.8)認められた。ポロン酸はKPC型カルバペネマーゼの他にAmpCも阻害するため、菌株No.8は検査対象以外のAmpCを保有する可能性が考えられるが、その原因は究明できていない。このような例外的な検出株への対応方法は、今後の課題である。その他、今回検出されたCPEの中にはCRE治療に有効とされるTGCの耐性株が認められ、さらなる耐性株の出現や蔓延が危惧され

た。国内では2023年に新規CRE感染症治療薬セフィデロコルが製造販売承認されており、今後はこれら貴重なCRE感染症治療薬に対する耐性状況についても、監視する必要があると考える。

当センターでCRE検査を開始した2017年から2023年までの間に、県内で発生したCRE感染症は109件であるのに対し、検査を実施したのは43株で、検査実施率は39.4%にとどまっている。今回の調査で明らかとなったように、近年、CREの薬剤耐性傾向が多様化していることから、今後、地域全体の傾向をより正確に把握するために、より多くのCRE菌株を収集する必要があると考える。我々は、保健所や医療機関の協力のもと、これまで以上に調査体制を強化し、地域におけるCREの流行及び拡散状況、薬剤耐性の変化や拡大の予兆等の把握に努めていきたい。

謝 辞

本調査の実施に際して、菌株を提供頂いた各医療機関の先生方に深謝いたします。また、検査につきましてご指導いただきました国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター 松井真理先生、鈴木里和先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Le Q.P., Ueda S., Nguyen T.N.H., Dao T.V.K., Hoang T.A.V., et al. : Characteristics of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Retail Meats and Shrimp at a Local Market in Vietnam : Foodborne Pathogens and Disease, 12 (8), 719-725, 2015
- 2) Pérez-Pérez F.J., Hanson N.D. : Detection of Plasmid-Mediated AmpC β -Lactamase Genes in Clinical Isolates by Using Multiplex PCR : Journal of Clinical Microbiology, 40 (6), 2153-2162, 2002
- 3) 国立感染症研究所, 全国地方衛生研究所 : カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (carbapenem-resistant Enterobacterales: CRE) 病原体サーベイランス, 2021年, IASR, 44, 130-131, 2023
- 4) 国立感染症研究所, 全国地方衛生研究所 : カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE) 病原体サーベイランス, 2017年, IASR, 39, 162-163, 2018
- 5) Kazuyoshi Gotoh, Hideharu Hagiya, Koji Iio, Haruto Yamada, Osamu Matsushita, et al. : Detection of *Enterobacter cloacae* complex strain

with a bla_{NDM-1}-harboring plasmid from an elderly resident at a long-term care facility in Okayama, Japan, Journal of Infection and Chemotherapy, 28 (12), 1697-1699, 2022

- 6) 藤谷好弘 : 近年問題になっている新興・再興感染症・One Healthとしての感染症 近年問題となっている耐性菌感染症, 北海道医報, 1262, 22-25, 2023
- 7) 山崎勝利, 小松 方, 福田砂織, 豊川真弘, 西 功 : 2011年に臨床材料から分離したプラスミド性 AmpC β -lactamase 産生腸内細菌の調査, 日本臨床微生物学雑誌, 23 (3), 194-202, 2013
- 8) 厚生労働省健康・生活衛生局 感染症対策部 感染症対策課 : 抗微生物薬適正使用の手引き 第三版別冊, 2023
- 9) 荒川宜親 : 腸内細菌科菌種におけるカルバペネム耐性メカニズムとその特長および動向, IASR, 35, 283-284, 2014
- 10) 原田壮平 : 薬剤耐性腸内細菌目細菌の基礎と疫学 Update, 日本臨床微生物学会雑誌, 31 (4), 229-238, 2021